

**Az ENHANCER OF ZESTE fehérje szerepe az epigenetikus
represszió létrehozásában *Drosophila melanogaster*ben**

Ph.D. tézis

**Készítette: Bajusz Izabella
Témavezető: Dr. Gyurkovics Henrik**

**Magyar Tudományos Akadémia
Szegedi Biológiai Központ
Genetikai Intézet**

Szeged, 2003.

ÁLTALÁNOS BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS

A magasabbrendű eukarióta szervezetek közös jellemzője az egyedfejlődés során létrejövő, majd az egyes szövetekre, szervekre jellemző mintázatban fenntartott differenciális génexpresszió. Az eukarióta szervezet minden egyes sejtjében jelenlévő azonos genetikai információ a petesejt megtermékenyítése után, a sejtosztódások során keletkező diploid utódsejtekben különböző módon használdik fel. A különböző sejtek fejlődési programjuknak megfelelően a rendelkezésükre álló azonos készletből más és más géneket működtetnek vagy kapcsolnak ki; a sejtvonalspecifikus génkifejeződési mintázat kialakulása a génexpresszió epigenetikus determinációjának folyamata. A determinálódás megelőzi a morfológiai különbségek kialakulását, és ha a determináció hibás, a fejlődésben zavarok lépnek fel. Mivel a bekapcsolt gének által termelt fehérjék minősége és mennyisége szabja meg a szervezetben a különféle fejlődési utakat választó egyes sejtek működését és azok egymással való kölcsönhatásait, ezért a génexpresszió epigenetikus determinációjának vizsgálata a fejlődésbiológia központi feladata.

Mi alakítja ki és őrzi meg a megtermékenyítés után osztódni kezdő sejtek identitását, a különböző sejttypusokra, szövetekre jellemző egyéni génkifejeződési mintázatot? A génexpresszió epigenetikus determinációjának a létrejöttéhez szükséges a determinációt kialakító korai morfogén faktorok megfelelő eloszlása és a működési mechanizmusukat biztosító jelátviteli utak épsége, a megőrződéséhez pedig elengedhetetlen a gének aktív és inaktív állapotának fenntartását biztosító rendszer stabil működése. Az ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*) különösen hasznos modellorganizmusnak bizonyult az epigenetikus determináció folyamatában résztvevő

fehérjéket kódoló gének azonosításához. A későbbiekben kiderült, hogy míg a különböző szövetek, testtájak kialakításáért felelős faktorokat és jelátviteli utakat a szerteágazó sokféleség jellemzi, addig az epigenetikus determinációt konzerváló faktorok homológjai megtalálhatók minden magasabbrendű eukariótában, sőt a génaktivitási mintázat fenntartásának alapmechanizmusa is hasonló.

A megtermékenyített *Drosophila melanogaster* petében a legkorábbi sejtsors determinációt több, anyai eredetű morfogén gradiens hozza létre. A lokálisan ható, anyai eredetű transzkripciós faktorok eltérő koncentrációja a fejlődő embrió anterior és poszterior, illetve háti és hasi részén eltérő mintázatban kapcsolja be a *gap*-, *pair-rule* és a *segment polaritási* géneket. A zigotikus - a korai embriógenézis során csak rövid ideig jelenlévő faktorok - differenciális expressziója a homeotikus gének szelvényt specifikus kifejeződéséhez vezet. A homeotikus gének azon konzervált, az egyedfejlődés folyamán korán bekapcsolódó, és mindvégig szelvény-specifikusan expresszáldó mestergének, transzkripciós regulátorok, melyekről termelődő fehérjék minden egyes szelvényben különböző minősége, illetve mennyisége, a realizátor gének szintjének beállításán keresztül, végső soron az egyedi szelvénymorfológia kialakulásához vezet.

A *Drosophila melanogaster* esetében a testszerveződést befolyásoló fő homeotikus gének két génkomplexet alkotnak: az *Antennapedia*-komplex (ANT-C) a fejtől a középtorig, míg a *bithorax*-komplex (BX-C) a középtortól hátrafelé elhelyezkedő szelvények identitásának meghatározásáért felelős. A BX-C három homeotikus gént kódol. A három homeotikus gén a komplex hatása alatt álló kilenc szelvény identitását nagy kiterjedésű, bonyolult, szelvényt specifikus *cisz*-regulátor elemek segítségével képes meghatározni. Minden egyes szelvényben egy új, az adott szelvényre specifikus *cisz*-

regulátor elem kapcsol be, és kerül nyílt kromatinkonformációba, ez teszi lehetővé, hogy vagy újabb homeotikus gén aktiválódjon, vagy az előző szelvényben is expresszáldó homeotikus gén szintje az újabb szelvényben megemelkedjen. A *cisz*-regulátorok szelvényt-specifikus aktivitási mintázata és az általuk beállított homeotikus génexpressziós mintázat az embrió fejlődésének korai szakaszában alakul ki, és az egyedfejlődés teljes időtartama alatt változatlan marad.

A homeotikus gének szelvényt-specifikus expressziójának fenntartását szolgáló fehérjék kétféle módon hatnak. A *Polycomb*-csoportba (*Pc-G*) tartozó gének termékei az adott szelvényben nem aktiválódott *cisz*-regulátorok inaktív (zárt kromatinkonformációjú) állapotának fenntartásáért felelősek, míg a TRITHORAX-csoportba (*TRX-G*) tartozó fehérjék az aktiválódott *cisz*-regulátorok aktív (nyílt kromatinkonformációjú) állapotát tartják fenn.

A heterozigóta *Pc-G* mutánsokban a szelvények részlegesen transzformálódnak a vad állapotban hátrébb elhelyezkedő szelvényre jellemző morfológia irányába. Ezek a transzformációk több, *Polycomb*-csoportba tartozó génre nézve egyidejűleg mutáns egyedekben súlyosbodnak. Hasonlóképpen, a heterozigóta *trx-G* mutánsokban is a szelvények részleges transzformációja figyelhető meg, de itt - az előzőekkel ellentétben - anterior irányban, tehát a szelvények az eggyel előrébb elhelyezkedő szelvényre kezdenek hasonlítani. Ez esetben is jellemző az azonos (*trithorax*-) csoportba tartozó gének mutációinak szinergista hatása a vizsgált homeotikus fenotípusokra. Gyakran az antagonistá csoportba tartozó mutációk a fenotípus szintjén szuppresszálják egymás hatását, ami arra utal, hogy az inaktiváló és aktiváló rendszer azonos szinten hat, és érzékeny egyensúlyban van egymással.

Az utóbbi években a homeotikus gének szabályozásában szerepet játszó faktorok általános génszabályozási szerepének felismerése ezt a kutatási területet az érdeklődés középpontjába állította. Kiderült, hogy egy adott szabályozó régió kromatin szerkezetének megváltozása aktiváció, illetve inaktiváció hatására egyáltalán nem csak a *Drosophila*-ra és a BX-C-re jellemző különleges jelenség. Éppen ellenkezőleg, valójában az aktív transzkripció, illetve gének kikapcsolódása („silencing”) általában szorosan összefügg a kromatinszerkezet megváltozásával.

Az aktív és inaktív promóterek és más transzkripciós regulátor szakaszok közti különbséget egyre jobban megismertük, azt azonban továbbra sem tudjuk, mi jelöli meg az embrionális fejlődés korai szakaszában az aktiválódott, illetve inaktív *cis*-regulátorokat, mi teszi lehetővé a fenntartó POLYCOMB-TRITHORAX rendszer számára felismerésüket, minek alapján, mely fehérjék, hogyan ismerik fel az aktívan, illetve inaktívan tartandó regulátorokat.

A kromatinszerkezet kutatásának új fejezetét jelentette az a felismerés, hogy az alap kromatin struktúra elsődleges építőelemei, a nukleoszómák, illetve a nukleoszómákat alkotó hiszton fehérjék nemcsak egyszerűen „becsomagolják” a DNS-t, hanem bonyolult jelző szerepet is betöltenek. A „hiszton-kód” hipotézis szerint a nukleoszómákat alkotó (mag, vagy „core”) hisztonok N-terminális, illetve C-terminális „farki” régiói különböző kovalens poszt-transzlációs módosulásokon eshetnek át. Más kovalens módosítások vannak jelen a vizsgált gének promóterén, ha az adott gén aktív, mintha inaktív; specifikus hiszton modifikációk jellemzőek a heterokromatinra, vagy a muslicában kétszeres aktivitással működő hím X-kromoszómára. Megindult a kutatás egyrészt az olyan fehérjék után, amelyek képesek a hisztonok kovalens módosítására,

tehát a kód létrehozására, másrészt azok után, amelyek képesek felismerni, „lefordítani” a hiszton kódot, és bizonyos hiszton módosulatokat specifikusan kötni, majd aktivációt vagy repressziót kiváltani.

Értekezésem a laborunkban izolált, és általunk *Trithorax-mimic*-nek (*Trm*) nevezett domináns, trithorax fenotípust mutató mutáns molekuláris, immunhisztokémiai, biokémiai és részletes genetikai analízisét tartalmazza.

A mutáns vizsgálata során először is azt kívántuk meghatározni, melyik az a gén, amelynek mutációja felelős a megjelenő domináns fenotípusért. A mutáció genetikai és molekuláris vizsgálatával kerestük a választ arra a kérdésre, hogy milyen szerepet tölt be az érintett gén az epigenetikus represszióban, és a mutáns génben milyen molekuláris változások, hogyan vezethettek a tapasztalt fenotípus kialakulásához.

Miután sikerült bebizonyítanunk, hogy az általunk vizsgált fenotípus az *Enhancer of zeste* génben bekövetkezett pontmutáció következménye, és alapvetően a túlműködő epigenetikus represszió okozza, megpróbáltuk azonosítani azokat a partner fehérjéket, amelyek együttműködnek a mutáns fehérjével a represszió kialakításában. Miután bizonyítottuk, hogy a mutáns $E(z)^{Trm}$ fehérje a vad $E(z)$ fehérje ismert partnereit igényli az epigenetikus represszió kialakításához, és a mutáns fehérje tökéletesen alkalmas a normális repressziós feladat ellátására, kutatási célul tűztük ki, hogy megértsük, miért és hogyan okozhat a bekövetkezett $E(z)^{Trm}$ pontmutáció zavart az aktív és inaktív *cis*-regulátorok felismerésében. Úgy gondoltuk, hogy a mutáns segítségével megválaszolhatjuk azt az igen fontos kérdést, hogy mi lehet az aktív és inaktív *cis*-regulátorokat megkülönböztető molekuláris jel. Azonosítani kívántuk azokat a géneket is,

amelyek fehérjetermékei szerepet játszanak ennek a molekuláris jelnek a létrehozásában, illetve eltávolításában.

Az $E(z)^{Tm}$ heterozigóta mutáns fenotípusa minden eddig használt módszernél érzékenyebben reagál az epigenetikus represszióban szerepet játszó fehérjék mennyiségének megváltozására. Ennek alapján létrehoztunk egy genetikai interakción alapuló mutánsizolálási rendszert. A kifejlesztett $E(z)^{Tm}$ interakciós rendszer segítségével próbáltunk olyan géneket azonosítani, amelyek az aktív kromatindomének megjelöléséhez szükséges eddig ismeretlen faktorokat kódolnak, illetve szabályozzák az $E(z)$ -függő represszió kialakulását. Az általunk végzett genetikai interakciós vizsgálatok valószínűsítették, hogy a vad ENHANCER OF ZESTE fehérje képes a *cis*-regulátorok aktív állapotát jelző valamely foszforilációs jel felismerésére, mely gátolja represszor funkcióját, míg a mutáns fehérje ezt a jelet nem képes tökéletesen felismerni. Célul tűztük ki, hogy biokémiai módszerekkel is megvizsgáljuk, képes-e az $E(z)$ fehérje egyáltalán kötődni a hisztonok N-terminális farki részéhez, illetve különbözik-e a vad és mutáns $E(z)$ fehérje affinitása különböző kovalens módosításokat hordozó N-terminális hiszton peptidek kötésében.

Biokémiaiilag kívántuk alátámasztani azt a genetikai kísérletek által sugallt megállapításunkat, hogy az $E(z)$ fehérje az inaktivációban homo-dimerként (vagy multimerként) vesz részt.

Saját kísérleti eredményeink, illetve homológia vizsgálatok felvetették annak a lehetőségét, hogy az $E(z)$ fehérje nemcsak bizonyos hiszton módosítások felismerésére, de esetleg ezek létrehozására is képes. Be kívántuk bizonyítani, hogy a *Drosophila* $E(z)$ fehérje inaktíváló szerepe összefügg hiszton-metil-transzferáz aktivitásával, és az

általunk vizsgált pontmutáció nem okoz funkcióvesztést a katalitikus aktivitás tekintetében.

Kíváncsiak voltunk arra, hogy különbözik-e a vad és a mutáns fehérje kötődésének erőssége különböző kovalens módosításokat hordozó hiszton H3 fehérjékhez, illetve hogyan befolyásolják a hiszton H3-on lévő kovalens módosítások a vad és mutáns E(Z) fehérje által kiváltott metiláció létrejöttét.

Össze kívántuk hasonlítani az E(Z)^{TRM} fehérje kötőhelyeit a *Drosophila* óriáskromoszómákon a vad E(Z) fehérje kötőhelyeivel. Különböző hosszúságú, transzgenikus riportergén konstrukciókba épített régiók segítségével kívántuk pontosabban térképezni a mutáns fehérje támadáspontját az *iab-7* régióban elhelyezkedő Polycomb Reaktív Elemhez (PRE) képest.

A genetikai interakción alapuló kísérleteink, mesterségesen termelt fehérjék biokémiai vizsgálata és más ismert, SET-domént tartalmazó fehérjék röntgenkristallográfiás szerkezetének ismerete alapján kívánjuk megmagyarázni milyen szerepet tölt be a vad E(Z) fehérje az epigenetikus represszióban.

ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

Klasszikus genetikai módszerek:

- EMS mutagenézis, Röntgen reverzió,
- mutációs analízis: letálfázis meghatározás, komplementáció, fenotípusos interakciók vizsgálata (adult homeotikus interakciók, zeste-interakciók, embrionális nos-szuppresszió),
- rekombináció, térképezés,
- P-elem ugratás

Immunológiai, molekuláris biológiai és biokémiai módszerek:

- lárvális óriáskromoszómák immunohisztokémiai festése,
- mutáns allélok szekvenálása,
- klasszikus klónozási módszerek (DNS tisztítás, restrikciós emésztés, PCR, gél elektroforézis, fragment izolálás, ligálás, transzformálás, kompetens sejt készítés, hibridizálás, *in vitro* mutagenézis),
- FLAG-jelölt fehérjék termelése Sf9 sejtvonalon, fehérjetisztítás,
- fehérjék *in vitro* transzlációja, kötési kísérletek *in vitro* transzlált fehérjékkel,
- hiszton-metil-transzferáz aktivitás mérések,

Felhasznált preparátumok:

- nyálmirigy óriáskromoszóma preparátum
- embrionális kutikula preparátum,
- adult kutikula preparátum

DNS- és fehérje szekvencia összehasonlító adatbázisok használata, fehérjeszerkezet analízis, szövegszerkesztő és grafikus alapú számítógépes programok

AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

- trithorax-jellegű homeotikus fenotípusa alapján izoláltunk egy új, domináns mutációt: a *Trithorax-mimic* (*Trm*)-et. Megállapítottuk, hogy a harmadik kromoszómához kapcsoltan öröklődik, és nem allélikus egyetlen korábbról ismert *trx*-G génnel sem.
- A mutációt meiotikus rekombinációval térképeztük, és komplementáltuk a kapott térképpozíciót átfedő deléciókkal. Megállapítottuk, hogy az *Enhancer of zeste* [*E(z)*] gén átfedő deléciókkal a *Trm* mutáció letális, a kiboncolt hemizigótákban a szelvény-transzformációk iránya azonban ellentétes a funkcióvesztéses *E(z)* allélok jelenlétében tapasztalttal. Ezek az eredmények egy funkciónyeréses jellegű *E(z)* allélra utaltak.
- Röntgen reverzióval bizonyítottuk, hogy a *Trm* valóban az *E(z)* gén funkciónyeréses allélja, hiszen a *Trm* revertánsok fenotípusa minden vizsgált szempontból megegyezett a funkcióvesztéses *E(z)* allélokéval. Az $E(z)^{Trm}$ allél fenotípusa rendkívül érzékeny volt a vad *E(z)* gén dózisének változásaira. Az *E(z)* lókuszt duplikációja, illetve extra transzgén kópia bevitele erős fenotipikus szuppresszor hatással bírt, míg az *E(z)* gén dózisének csökkentése a fenotípust erősítette. Ennek alapján megállapítottuk, hogy a mutáns fehérje kompetál a vad *E(z)* fehérjével, a funkciónyerés tehát nem neomorf jellegű, de nem is antimorf típusú, hiszen az allél fenotípusa nem utal a vad funkció károsodására.
- Kimutattuk, hogy a mutáns $E(z)^{TRM}$ fehérje kötődési mintázata *Drosophila* óriáskromoszómákhoz nem különbözik a vad *E(z)* fehérjétől. Transzgenikus PRE-t tartalmazó konstrukciók segítségével bizonyítottuk, hogy az $E(z)^{Trm}$ mutáció által kiváltott represszió a TRE szakaszok jelenlétét is igényli.

- Más funkciónyeréses $E(z)$ allélok segítségével kimutattuk, hogy a homeotikus gének inaktivációját az $E(z)$ multimer formában végzi, amelyben a SET-domének interakcióba lépnek egymással. Kimutattuk, hogy a *gap*-gének regulációja során hasonló kölcsönhatások alakulnak ki az $E(z)$ fehérjék között.
- Mesterségesen termelt vad és TRM mutáns $E(z)$ fehérjék felhasználásával sikerült *in vitro* kötődést kimutatnunk az $E(z)$ fehérjék SAC-SET-doménjei között, ezzel a genetikai kísérletek alapján tett előzetes megállapításainkat biokémiaiilag is alátámasztottuk.
- A mutáns allélt megszekvenáltuk és a parentális allélhoz képest egyetlen báziscserét találtunk, amely a 741. arginin aminosav lizinre cserélődését okozta. Homológia vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy az érintett pozíció az $E(z)$ fehérje erősen konzervált SET-domén régiójában helyezkedik el, és ez a pozíció az epigenetikus represszor szerepű $E(z)$ homológokban mindig konzervált arginin, míg az epigenetikus aktivátor TRX homológokban konzervált lizin.
- Eredményeink alapján felállítottuk egy a hipotézist, amely szerint az $E(z)^{Tm}$ allél olyan mutáns represszort kódol, amelynek inaktiváló funkciója érintetlen, de nem képes különbséget tenni az aktív és inaktív kromatin domének között, ezért végül olyan régiókat is represszál, amelyeknek aktívnak kéne maradni.
- Az $E(z)^{Tm}$ allél könnyen módosítható domináns fenotípusát felhasználtuk egy olyan genetikai tesztrendszer kidolgozására, amely alkalmas az $E(z)$ -függő represszió kialakításában illetve a különböző állapotú kromatindomének megjelölésében részt vevő fehérjéket kódoló gének azonosítására.
- Megállapítottuk, hogy az $E(z)^{Tm}$ allél fenotípusát a *Polycomb*-csoportba tartozó ismert gének általában szuppresszálják. Az $E(z)$ -fehérjével közvetlen fizikai kapcsolatba lépő

fehérjéket kódoló gének pedig különösen erős represszorok. Vagyis a TRM-függő ektopikus represszió ugyanazokat a fehérjéket igényli, amelyek általában is szükségesek a homeotikus gének E(Z)-függő epigenetikus inaktivációjához.

- A *trithorax*-csoportba tartozó mutánsok jelenléte a Trm fenotípust általában erősítette. Az ektopikus represszió esélyét különösen megnövelte, ha az aktiváló rendszer SET-domént hordozó fehérjéinek (ASH1, TRX) mennyisége csökkent le. Ennek az eredménynek alapján közvetlen kompetíció tételezhető fel a különböző SET-domént tartalmazó fehérjék között az aktív kromatin domének állapotának meghatározásában.

- Kimutattuk az ASH1 és a TRX fehérje *in vitro* kötődését vad és E(Z)^{TRM} fragmentekhez. A vad és mutáns E(Z) fehérjék kísérleteinkben nem különböztek a SET-domén interakciók tekintetében.

- Genetikai interakciós kísérletek alapján megállapítottuk, hogy az E(Z)-függő represszió kialakulása érzékenyen reagál a hisztonok és ezek kovalens módosítására képes fehérjék mennyiségének megváltozására. A hisztonok hiperfoszforilációját okozó *Su(var)2-1* mutánsok és a deacetiláz funkciójú *dMi* mutánsok a fenotípust szuppresszálták. Hasonló hatással bírt a deacetiláz enzimeket blokkoló Na-butirát alkalmazása. A hisztonok acetilációs állapotának felismerésében azonban a vad és az E(Z)^{TRM} fehérje nem különbözik.

- Genetikai kísérletekben kimutattuk, hogy a sejtmagi PP1 foszfatázt kódoló *Su(var)3-6* gén mutációinak szintén szuppresszor hatása van a fenotípusra. Megállapítottuk, hogy a PP1-függő foszforiláció gátolja a vad E(Z) fehérje repressziós működését, az E(Z)^{TRM} fehérje viszont érzéketlen a foszforilációs szintben bekövetkező változásokra.

- Azonosítottunk két olyan sejtmagi kináz gént (*aur*, *jil*), amelyek mutánsai az $E(z)^{Trm}$ allél fenotípusát erősítették. Mivel ezek a kinázok képesek speciálisan hiszton H3 foszforilációjára, ezért biokémiai módszerekkel ellenőriztük azt az elképzelésünket, hogy a hiszton H3 10. szerin aminosavának foszforilációja az a molekuláris jel, amely meggátolja az E(z)-függő epigenetikus repressziót, de amelyre az $E(z)^{TRM}$ fehérje nem érzékeny.
- Kimutattuk, hogy mesterségesen, Sf9 sejtvonalba termelt vad és mutáns $E(z)^{TRM}$ fehérje egyaránt képes specifikusan kötődni a hiszton H3 N-terminális farki régióihoz, és ez a kötődés függ a hiszton farkak kovalens módosításaitól. Legerősebben mindkét fehérjéhez a 9. lizinen dimetilált hiszton H3 N-terminális peptid kötődött, míg leggyengébben a 10. szerinen foszforilált peptid, és ez utóbbi esetben a *Trm* mutáció jelenléte a kötést csaknem teljesen megszüntette.
- Kimutattuk, hogy az általunk termelt 273 aminosav hosszúságú C-terminális vad és TRM mutáns E(z) fehérjéknek *in vitro* saját hiszton-metil transzferáz aktivitásuk van. Oktamer szubsztráton a két fehérje közel azonos aktivitást mutat, a mutáns fehérje azonban peptid szubsztrátokon 30%-kal kevésbé aktív. Kimutattuk, hogy az aktivitás mindkét fehérje esetében specifikus a H3 hiszton fark 9. lizin aminosavra és trimetiláció létrehozását is képes katalizálni. Szintén kimutattuk, hogy a 10. szerin aminosav foszforilációja mindkét fehérje esetében erősen csökkenti a metil-transzfer hatékonyságát, és hogy a mutáns fehérje hatékonyabban trimetilál.
- Kísérleteink nagyban hozzájárultak ahhoz, hogy megértsük, milyen szerepet tölt be az E(z) fehérje az epigenetikus represszióban és az aktív és inaktív kromatin doméneket megjelölő hiszton kódnak a felismerésében.

KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK:

[Bristow DR, Banford PC, Bajusz I, Vedat A, Young JM.](#) : Desensitization of histamine H1 receptor-mediated inositol phosphate accumulation in guinea pig cerebral cortex slices. *Br J Pharmacol.* 1993 Sep; 110 (1): 269-74.

[Bajusz I, Sipos L, Gyorgypal Z, Carrington EA, Jones RS, Gausz J, Gyurkovics H.](#) : The *Trithorax-mimic* allele of *Enhancer of zeste* renders active domains of target genes accessible to *Polycomb*-group-dependent silencing in *Drosophila melanogaster*. *Genetics.* 2001 Nov; 159 (3): 1135-50

ELŐKÉSZÜLETBEN:

[Bajusz I., Sauer F., Gyurkovics H.](#) : The ENHANCER OF ZESTE protein is capable of stabilizing the inactive state of chromatin domains by histone methylation

[Bajusz I., Sipos L., Pintér L., Gyurkovics H.](#): The role of the POLYCOMB-group proteins in the active chromatin domains

[Honti V., Pintér L., Blastyák A., Bajusz I., Gausz J., Gyurkovics H.](#): Mapping of the *iab-7* TRE in *Drosophila melanogaster*